



TITLE:

去勢抵抗性前立腺癌に対する低用量リン酸エストラムスチン単独療法の検討

AUTHOR(S):

福井, 智洋; 中村, 健治; 酒谷, 徹; 熱田, 雄; 加藤, 琢磨;
福本, 哲也; 伊藤, 将彰; 井上, 幸治; 寺井, 章人

CITATION:

福井, 智洋 ...[et al]. 去勢抵抗性前立腺癌に対する低用量リン酸エストラムスチン単独療法の検討. 泌尿器科紀要 2017, 63(2): 57-62

ISSUE DATE:

2017-02-28

URL:

https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_63_2_57

RIGHT:

許諾条件により本文は2018/03/01に公開

去勢抵抗性前立腺癌に対する低用量リン酸 エストラムスチン単独療法の検討

福井 智洋, 中村 健治, 酒谷 徹*
熱田 雄, 加藤 琢磨, 福本 哲也**
伊藤 将彰, 井上 幸治, 寺井 章人
倉敷中央病院泌尿器科

LOW-DOSE ESTRAMUSTINE PHOSPHATE MONOTHERAPY IN CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS

Tomohiro FUKUI, Kenji NAKAMURA, Toru SAKATANI,
Takeshi ATSUTA, Takuma KATO, Tetsuya FUKUMOTO,
Masaaki ITO, Koji INOUE and Akito TERAJ
The Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

We retrospectively evaluated the efficacy and toxicity of low-dose estramustine phosphate (EMP) monotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). We administered EMP at 140 or 280 mg/day to 89 patients between January 2003 and December 2012. None of the patients were receiving concomitant dexamethasone and none had ever been treated with docetaxel. Fifty-three patients (59.6%) experienced a decline in prostate-specific antigen (PSA) levels, including 20 (22.5%) with a decline of more than 50%. The median time to PSA progression was 90 days. PSA-progression-free survival was significantly longer in patients treated with EMP 140 mg compared with patients treated with EMP 280 mg, and there was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups. The most frequent toxicities were nausea and anorexia. Two patients had grade 3 adverse events of pulmonary embolism and liver dysfunction. EMP treatment was discontinued in nine patients (10.1%) because of side effects (nausea and anorexia in 7, liver dysfunction and lacunar infarction in 1). Low-dose EMP monotherapy is well tolerated and can effectively reduce PSA levels.

(Hinyokika Kyo 63 : 57-62, 2017 DOI: 10.14989/ActaUroJap_63_2_57)

Key words : Estramustine phosphate, Castration-resistant prostate cancer, PSA

結 言

去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) 患者に対する治療として、ドセタキセルを中心とした化学療法が標準治療となっており、生存率の改善が報告されている。しかし、好中球減少や消化器症状、倦怠感、神経障害など副作用があり、特に高齢者や重大な合併症のある患者への投与は慎重を要する。近年、アビラテロンやエンザルタミドなどの新薬も CRPC に対し効果を示しているが、費用面での問題がある。

リン酸エストラムスチン (EMP) は nitrogen mustard と estradiol-17 β -phosphate の合剤で、微小管の重合阻害とテストステロン抑制により、前立腺癌に対し抗腫瘍効果を発揮する¹⁾。EMP は1970年代初めから CRPC 患者に対する治療の選択肢の1つであり、特に腫瘍マーカーとして PSA が発見された後、他の化

学療法との併用で評価された^{2,3)}。

EMP の標準用量は 560 mg とされるが、副作用が使用の障壁となりうる。最も多い副作用は嘔気や嘔吐で約40%の患者にみられるとされるが、多くは軽度である¹⁾。それに対して血栓症が EMP 使用による最も重大な副作用とされ、心血管イベントや脳卒中・肺塞栓は致命的となることがある¹⁾。

今回われわれは、EMP 280 あるいは 140 mg という低用量で EMP を使用した症例をまとめ、その効果・副作用について検討したので報告する。

方 法

CRPC に対し、2003年1月～2012年1月に低用量 EMP (140 or 280 mg) 療法を開始した患者のうち、デカドロンとの併用・ドセタキセル治療歴のある症例を除いた89例を対象とし retrospective に検討した。4例 (4.5%) で精巣摘除術を施行しており、85例 (95.5%) で LHRH agonist を使用していた。エチニルエストラジオール・クロルマジノンあるいはホス

* 現：公立豊岡病院

** 現：愛媛大学医学部泌尿器科

フェストロールといった他の女性ホルモン剤投与後の症例は除外していない。EMP の投与量を 140 あるいは 280 mg にするかは担当医の判断によった。

まず年齢、病期、診断時 PSA、Gleason score、初期ホルモン治療時の PSA nadir、EMP 開始までのホルモン治療期間、前ホルモン治療薬の数、EMP 開始時の PSA を解析した。

つぎに PSA 奏功率、PSA 無増悪期間について検討した。さらに、年齢、Gleason score、病期、EMP 開始までのホルモン治療期間、EMP 開始時の PSA、EMP の投与量が、PSA 低下効果の予測因子となるかを cox proportional hazard model を用いて検討した。

また EMP 140 mg と 280 mg 投与群間についても比較検討を行った。両群の PSA 無増悪期間を Kaplan-Meier 法で解析し、log-rank 検定で比較を行った。

有害事象についても検討を行った。

Table 1. Clinical characteristics of the 89 patients studied

No of patients	89
Age at EMP administration (median)	57-95 (76)
Clinical stage (%)	
B	3 (3.4)
C	20 (22.5)
D	66 (74.2)
Initial PSA (ng/ml) (median)	4.5-11,581 (91.5)
Gleason score (%)	
≤6	10 (11.2)
7	24 (27.0)
8	15 (16.9)
9	34 (38.2)
10	2 (2.2)
PSA nadir at first hormone therapy (ng/ml) (median)	0-215.2 (0.372)
Hormone therapy duration before EMP (month) (median)	3.7-172 (28.1)
Timing of EMP therapy (%)	
2nd	20 (22.5)
3rd	55 (61.8)
4th	12 (13.5)
5th	2 (2.2)
Hormone therapy before EMP (%)	
Bicalutamide	89 (100)
Flutamide	61 (68.5)
Other estrogen drugs	22 (24.7)
Dexamethasone	1 (1.1)
Other estrogen drugs before EMP administration (%)	
Yes	21 (23.6)
No	68 (76.4)
PSA before EMP therapy (ng/ml) (median)	0.56-933 (14.2)
EMP dose (%)	
140 mg	30 (33.7)
280 mg	59 (66.3)

増悪日は、EMP 開始後 PSA 低下がみられた症例は PSA nadir 値より、一方 PSA 低下を認めなかった症例は開始時 PSA 値より、ともに 4 週以上あけて 25% 以上かつ 2 ng/ml 以上の PSA 上昇を認めた日と定義した。また PSA 低下を認めなかったが上記の定義を待たず主治医が増悪と判断し EMP 投与を終了した場合は、投与終了日を増悪日と定義した。

有害事象は、common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0 を基準とした。統計学的解析は Excel を用いて、t 検定、Mann-Whitney U 検定、Kaplan-Meier 法、log-rank 検定を用いて行った。統計学的検定は $p < 0.05$ を有意差ありと定義した。

結 果

①患者背景

89例の臨床的特徴を Table 1 に示した。PSA 値（中央値）は、内分泌療法開始前が 91.5 ng/ml、初期ホルモン治療時の nadir が 0.372 ng/ml、EMP 開始時が 14.2 ng/ml であった。病期は D 期が 74% であった。21 例で女性ホルモン剤投与歴があった。EMP 140 mg 投与が 30 例、280 mg 投与が 59 例であった。EMP 投与開始時の年齢は 57～95 歳（中央値 76 歳）、観察期間は 1.3～99.7 カ月（中央値 22.4 カ月）であった。

②治療効果

53 例（59.6%）で PSA の低下を認め、20 例（22.5%）で 50% 以上の PSA の低下を認めた。5 例（5.6%）で EMP 投薬開始後の PSA 測定前に副作用により投薬を中止した。5 例を除く 84 例の EMP 治療後の PSA の最大変化率を Fig. 1 に示した。女性ホルモン剤使用歴ある症例でも 52.6% で PSA 低下を認め、21.1% で 50% 以上の PSA 低下を認めた。

PSA 無増悪期間の中央値は 90 日、PSA 無増悪率は 6 カ月で 27.8%、1 年で 15.1% であった（Fig. 2）。

生存期間についても Kaplan-Meier 法で解析した（Fig. 3A, B）。3 年疾患特異的生存率は 71.9%、3 年全生存率は 61.0% であった。

③予後予測因子

副作用などで中止となった 9 例を除いた 80 例について、年齢、Gleason score、病期、EMP 開始までのホルモン治療期間、EMP 開始時の PSA、EMP の投与量が、PSA 低下効果の予測因子となるかを cox proportional hazard model を用いて検討した（Table 2）。単変量解析において、EMP 投与量 140 mg ($P = 0.047$) が PSA 低下効果の有意な予測因子であった。単変量解析において $P = 0.10$ 未満の項目で多変量解析を行ったところ、いずれの項目においても有意差を認めなかった。

④投与量による違い

EMP 140 mg 投与群と 280 mg 投与群の臨床的特徴

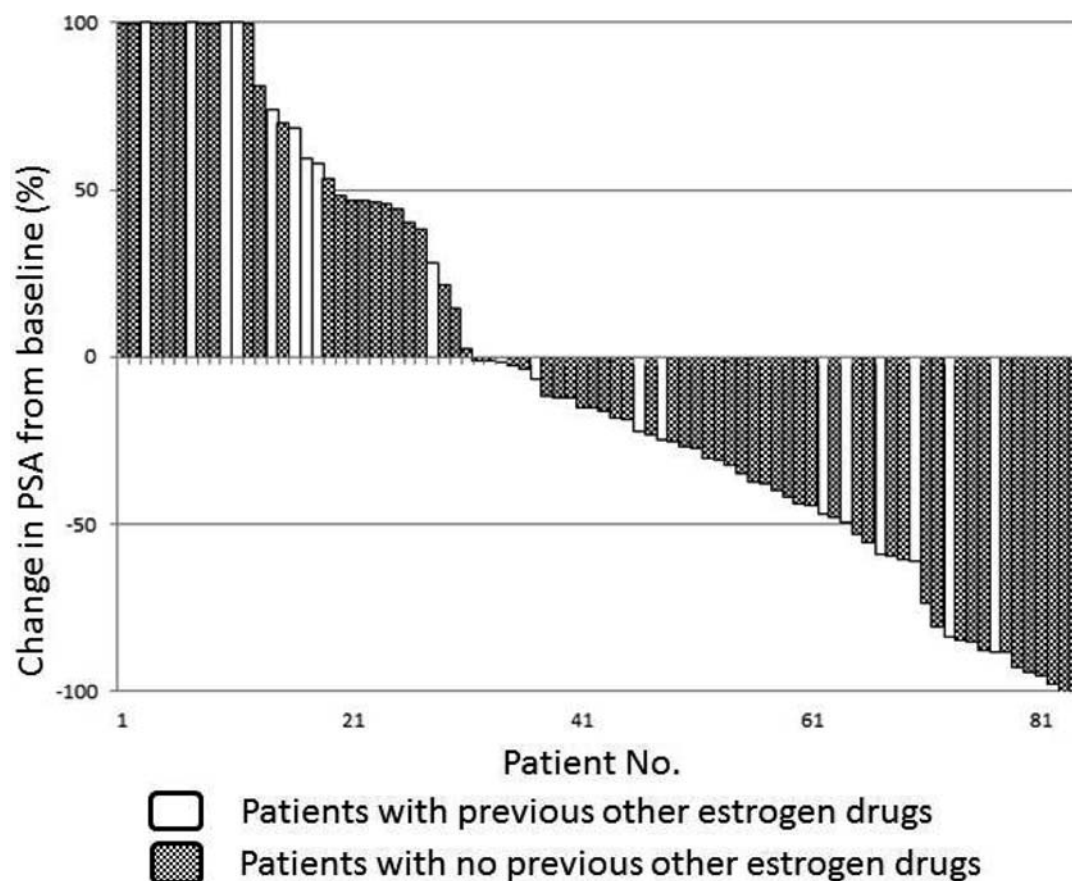


Fig. 1. Waterfall plots of % change in PSA after EMP therapy.

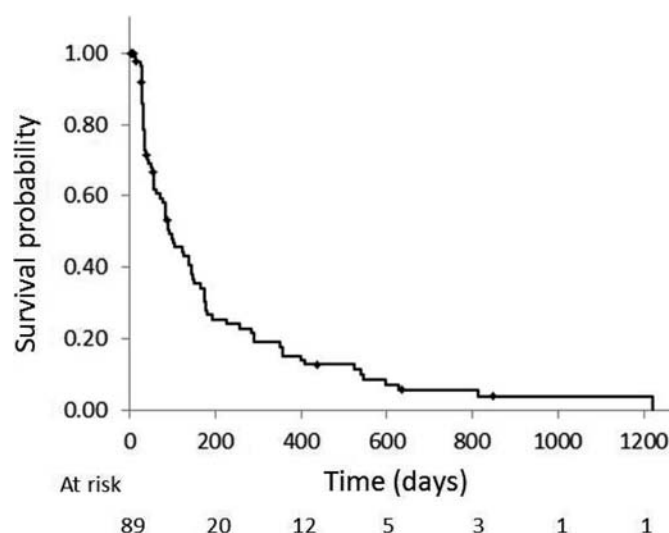


Fig. 2. Kaplan-Meier curve of PSA progression-free survival.

を Table 3 に示した. 2 群間で有意差を認めた項目はなかった. つぎに両群間で PSA 無増悪期間を比較した (Fig. 4). PSA 無増悪期間は EMP 140 mg 投与群で 0.9~40.7 カ月 (中央値 5.8 カ月), EMP 280 mg 投与群で 0.4~28.3 カ月 (中央値 2.5 カ月) であり, log-rank 検定で $P=0.035$ と EMP 140 mg 投与群で有意に長い結果となった. 一方副作用についても比較検討したが, EMP 140 mg で 14 例 (46.7%), EMP 280 mg で

22 例 (37.3%) に副作用を認めたが, 両群間に有意差を認めなかった ($P=0.39$). また EMP 140 mg の 30 例について EMP 投与中の臨床経過を swimmers plot で示した (Fig. 5). 1 例が grade 3 の肝障害のため投与終了, 1 例が grade 3 の肺塞栓のため投与中断期間があり, 1 例が呼吸器疾患に対しステロイドを使用したため打ち切りとなった. その他の症例は PSA 上昇を認め効果不良との判断で投与終了していた.

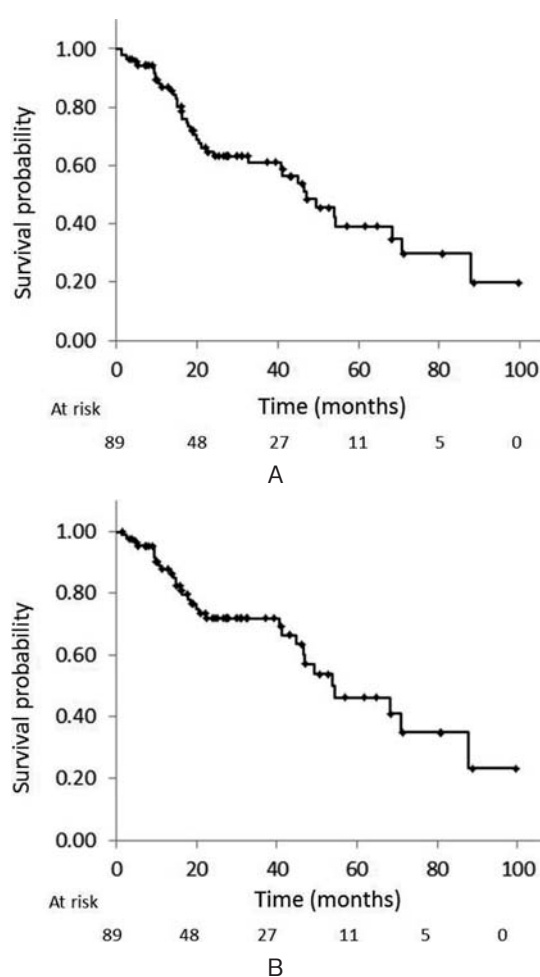


Fig. 3. (A) Kaplan-Meier curve of disease-specific survival. (B) Kaplan-Meier curve of overall survival.

⑤副作用

副作用は嘔気・食思不振といった消化器症状を grade 1 16例, grade 2 6例, 計22例 (24.7%) で認め最も多く, 続いて浮腫を grade 1 5例, grade 2 1例, 計6例 (6.7%), 女性化乳房 grade 2 を6例 (6.7%) で認めた. 副作用を認めたのは, EMP 140 mg で14例 (46.7%), EMP 280 mg で22例 (37.3%) であり, 有意差を認めなかった ($P=0.39$). 重篤な合併症として grade 3 の肝障害 (EMP 280 mg 投与), 肺塞栓をそれぞれ1例 (EMP 140 mg 投与) に認めた. 副作用が原因による中断は9例 (10.1%) であり, 7例が消化器症状により, 肝障害・ラクナ梗塞によりそれぞれ1例中断した. また EMP 140 mg 投与群での中断例は2例 (6.7%), EMP 280 mg 投与群での中断例は7例 (11.9%) であった.

考 察

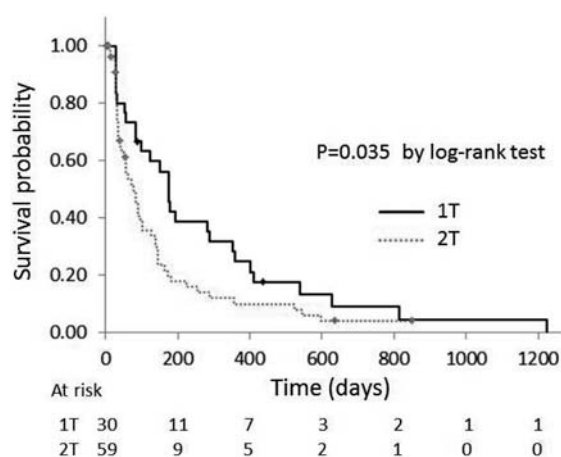
CRPC に対する治療は近年劇的に変化している. ドセタキセルが2008年に本邦で前立腺癌へ適応を追加されたが, ここ数年でエンザルタミドやアピラテロン, カバジタキセルが使用可能となっている. EMP は1970年代から前立腺癌に対し用いられており, CRPC に対する EMP 単剤での既報もいくつかある. 既報において50% PSA 低下を認めた割合は15~48%であった⁴⁾. 低用量 EMP 単独療法の報告はほとんど見られない中, 2015年に井上らが低用量 EMP 単独療法の phase II 前向き臨床試験を報告している. 31人の患者に対し EMP 280 mg を投与し, 50% PSA 低下を32%で認め, 従来量と比べて遜色ない効果であったと

Table 2. Univariate and multivariate analyses of PSA progression-free survival

Variable	Univariate			Multivariate		
	HR	OR (95% CI)	P value	HR	OR (95% CI)	P value
Age						
≤76 (40)	Ref	—	0.10			
>76 (40)	1.46	0.92-2.30				
Gleason score						
≤7 (29)	Ref	—	0.65			
≥8 (47)	0.90	0.56-1.44				
Stage						
≤D1 (31)	Ref	—	0.66			
D2 (49)	0.90	0.57-1.43				
Hormone therapy duration before EMP (day) (median)						
≤843 (40)	Ref	—	0.088	Ref	—	0.16
>843 (40)	0.68	0.43-1.06		0.72	0.46-1.13	
PSA before EMP therapy (ng/ml)						
≤14.2 (40)	Ref	—	0.62			
>14.2 (40)	1.12	0.72-1.75				
EMP						
140 mg (29)	Ref	—	0.047	Ref	—	0.079
280 mg (51)	1.61	1.01-2.57		1.53	0.95-2.46	

Table 3. Comparison of characteristics between patients treated with EMP 140 or 280 mg

	140 mg (n = 30)	280 mg (n = 59)	P value
Age (median)	63-86 (77)	57-95 (75)	0.28
Gleason score			
≤7 (%)	8 (27.6)	26 (46.4)	0.093
8≤ (%)	21 (72.4)	30 (53.6)	
Stage			
≤D1 (%)	13 (43.3)	19 (32.2)	0.30
D2≤ (%)	17 (56.7)	40 (67.8)	
Initial PSA (ng/ml) (median)	3.2-1,619 (88)	5.3-11,581 (97)	0.94
PSA nadir at first hormone therapy (ng/ml) (median)	0-64 (0.29)	0-215 (0.41)	0.37
PSA before EMP therapy (ng/ml) (median)	0.94-419 (13.5)	0.56-1,443 (17)	0.76
Hormonotherapy duration before EMP (month) (median)	4.9-172 (38.7)	3.7-119 (26.7)	0.17

**Fig. 4.** Kaplan-Meier curve of PSA progression-free survival in patients treated with 140 or 280 mg/day EMP.

している⁵⁾。本検討では50% PSA 低下を認めた割合は23%であり、PSA 無増悪期間も90日と井上らの報告の140日に比べ劣っている。背景として、EMP 導入時の PSA はやや当報告が低いものの、EMP 導入前のホルモン治療期間が井上らの報告の40.5カ月に比べて短かった。井上らの報告で前ホルモン治療期間が長い方が PSA 低下効果を認めており、当報告においてホルモン治療で効果を認めにくい患者が多く含まれていた可能性がある。また本検討では EMP 140 mg 群と 280 mg 群で PSA 無増悪期間を比較したところ 140 mg 群の方が有意に長い結果となった。これについては、140 mg 群の方が有意差はないものの EMP 前のホルモン治療期間が長かったためかもしれない。あるいは、EMP 140 mg はほとんどが単一医師によって処方されており、担当医による臨床経験や判断が影響した可能性もある。

EMP の副作用は嘔気・嘔吐、食思不振などの消化器症状を最も多く認め、服用中止の原因で最も多いとされる。既報では10~40%が副作用により服用中止と

なっている⁴⁾。本検討では副作用による服用中止は10.1%であり、既報の多くは従来量で投与されており、低用量 EMP 療法はやや副作用が少ないと思われる。井上らの報告では EMP 280 mg 投与で副作用による服用中止は3%のみであった⁵⁾。ただし limitation として本報告は後ろ向き研究であり、副作用を過小評価していると思われる。一方、EMP 140 mg 群と 280 mg 群の比較では副作用の有意差は認めなかった。EMP による重大な副作用として血栓症が挙げられるが、本検討では2例認めた。1例は grade 3 の肺塞栓であり入院を要した。EMP が著効していたのでワーファリン内服し継続した。もう1例はもともとワーファリンを内服していた患者に grade 1 のラクナ梗塞を発症し EMP 投与を中止した。EMP 投与患者の約4%に grade 3 以上の血栓症が起こるという報告もあり⁶⁾、血栓症予防に EMP 420 mg とアスピリンを併用した報告もある⁷⁾。

CRPC に対する治療費は、近年の高額な全身治療薬の導入により劇的に増加している。EMP はコスト面でそのような薬剤に比べてかなり安価である。低用量 EMP 療法は上記のように PSA 低下効果を認め、忍容性があり、コスト面で優れており、CRPC 治療の1つのオプションとなると考えられる。本検討は単一施設の後ろ向き研究であり、今後のさらなる研究で CRPC 治療における EMP 療法の普遍的な効果の有無が明らかになることが期待される。

結 語

CRPC に対し低用量 EMP 単独療法は PSA 低下効果があり忍容性があることが示唆された。従来量の EMP 単独療法と比べて効果は遜色なく、副作用は少ない可能性がある。

文 献

- 1) Ravery V, Fizazi K, Oudard S, et al.: The use of

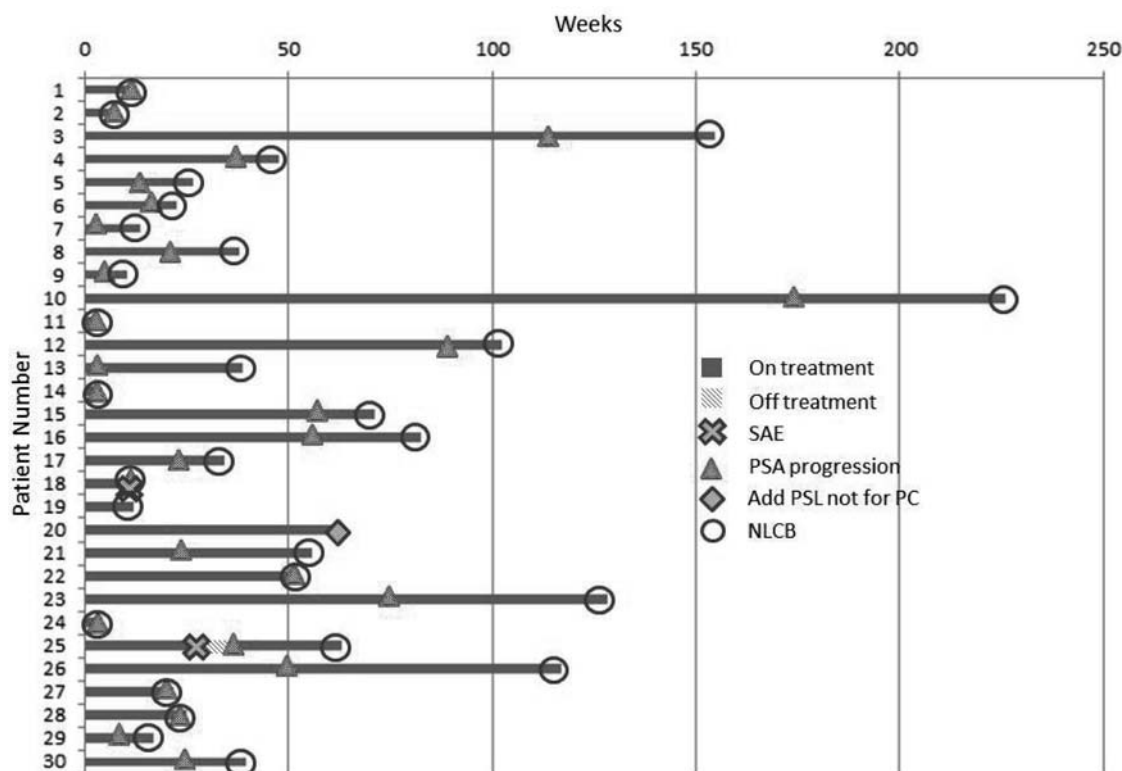


Fig. 5. Each swim lane documents the individual patient experience on this study over time. NLCB, no longer clinically benefiting; SAE, serious adverse event; Add PSL not for PC, add prednisolone not for prostate cancer.

- estramustine phosphate in the modern management of advanced prostate cancer. *BJU Int* **108**: 1782–1786, 2011
- 2) Pienta KJ, Redman B, Hussain M, et al.: Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Cell Biochem* **12**: 2005–2012, 1994
 - 3) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate-cancer. *N Engl J Med* **351**: 1513–1520, 2004
 - 4) Matsumoto K, Tanaka N, Hayakawa N, et al.: Efficacy of estramustine phosphate sodium hydrate (EMP) monotherapy in castration-resistant prostate cancer patients: report of 102 cases and review of literature. *Med Oncol* **30**: 717–723, 2013
 - 5) Inoue T, Ogura K, Kawakita M, et al.: Effective and safe administration of low-dose estramustine phosphate for castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* **14**: e9–e17, 2016
 - 6) Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, et al.: Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* **8**: 994–1000, 2007
 - 7) Petrioli R, Roviello G, Fiaschi AI, et al.: Low-dose estramustine phosphate and concomitant low-dose acetylsalicylic acid in heavily pretreated patients with advanced castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* **13**: 441–446, 2015

(Received on May 11, 2016)

(Accepted on October 11, 2016)